

Terapia de reemplazo hormonal: repaso y enfoque práctico para el médico general.

Hormone replacement therapy: review and practical approach for the general physician.

Sigrid Cubero García¹, Andrea Valverde Araya², Melissa Chavarría Alvarado³

1 y 2 Licenciatura en Medicina y Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), San José, Costa Rica.

3 Licenciatura en Medicina y Cirugía, Escuela de Medicina, Universidad Hispanoamericana, San José, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: Sigrid Cubero García sigcuberog05@gmail.com

RESUMEN

La terapia de reemplazo hormonal ha sido un tema tabú para muchas personas a lo largo de los años, incluso dentro del gremio médico, debido a que a inicios de los años 2000 se anunciaron estudios referentes al uso de la terapia de reemplazo hormonal (TRH), los cuales hablaban de resultados más perjudiciales que beneficiosos, recibió amplia publicidad, lo que creó pánico entre la multitud, influenciando de manera negativa a los médicos para su prescripción. Posteriormente, considerando todos los efectos de la menopausia, sintomatología, riesgo cardiovascular y afectación en calidad de vida, se realizaron nuevos estudios donde se demuestra que el uso de la TRH en mujeres más jóvenes y posmenopáusicas precoces, es muy beneficiosa a nivel de riesgo cardiovascular, reduciendo enfermedad coronaria y mortalidad, entre otros, mejorando no solo síntomas vasomotores, sino también el área de sexualidad y a nivel psicosocial. Pese a esto, hoy por hoy la opinión pública no ha cambiado y se sigue pensando que la TRH es igual a cáncer, entre otros efectos adversos erróneamente atribuidos a esta, lo cual genera un impacto negativo con consecuencias para la salud y calidad de vida para este grupo poblacional.

Palabras clave: menopausia, terapia reemplazo hormonal, climaterio, cáncer de mama, riesgo cardiovascular.

ABSTRACT

Hormone replacement therapy has been a taboo subject for many people over the years, even within the medical profession. This is since in the early 2000s, studies on the use of hormone replacement therapy (HRT) were announced, which spoke of more harmful than beneficial results, received wide publicity, which created panic among the crowd, negatively influencing physicians to prescribe it. Subsequently, considering all the effects of menopause, symptomatology, cardiovascular risk and affectation in quality of life, new studies were conducted where it was shown that the use of HRT in younger and early postmenopausal women is very beneficial in terms of cardiovascular risk, reducing coronary heart disease and mortality, among others, improving not only vasomotor symptoms, but also in the area of sexuality and psychosocial level. Despite this, public opinion has not changed and it is still believed that HRT equals cancer,

Cómo citar:

Cubero García, S., Valverde Araya, A., & Chavarría Alvarado, M. Terapia de reemplazo hormonal: repaso y enfoque práctico para el médico general. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 8(3). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v8i3.713>

Recibido: 27/Jun/2024

Aceptado: 04/Set/2024

Publicado: 13/Set/2024



among other adverse effects erroneously attributed to it. This has a negative impact on the health and quality of life of this population group.

Keywords: menopause, hormone replacement therapy, climacteric, breast cancer, cardiovascular risk.

INTRODUCCIÓN

Es necesario aclarar conceptos claves que, en muchas ocasiones, se han utilizado de manera incorrecta, inclusive por médicos, enfermeras y/o personal de salud. Daremos inicio con la definición de menopausia, la cual es el período en que tiene lugar el cese permanente de la menstruación tras la desaparición de la actividad ovárica. El término menopausia deriva de los términos griegos men(mes) y pausis (cese). Los años que preceden a la menopausia y abarcan el cambio desde unos ciclos ovuladores normales al cese de la menstruación se conocen como años de la transición perimenopáusica, caracterizada por irregularidad de los ciclos menstruales. El climaterio es un término más antiguo, más general y menos preciso, indica el período en que una mujer avanza de la etapa reproductora de la vida a los años posmenopáusicos, pasando por la transición perimenopáusica y la menopausia. Climaterio deriva de la palabra griega que significa escalera y es un periodo de transición (etapa de la vida), en el cual cesa la función reproductora, que comprende 3 etapas, ya descritas y definidas (premenopausia, menopausia, posmenopausia).

En una mujer normal, el agotamiento folicular continuado y la disminución de la fertilidad comienzan a los 37-38 años y la menopausia aparece unos 13 años más tarde (edad media, 51 años). Sin embargo, en estudios epidemiológicos, alrededor del 10% de las mujeres de la población general alcanza la menopausia a la edad de 45 años 60, 61, probablemente porque nacieron con una reserva folicular ovárica menor de lo normal que se agota funcionalmente a una edad más precoz. La menopausia aparece cuando el número de folículos residuales desciende por debajo de un umbral crítico, en torno a 1 000, con independencia de la edad. Se deben tomar en consideración factores que influyen en esta, como herencia, raza, tabaquismo, entre otros.

Se indica en la literatura que posterior a los 35 años de edad, el ovario cambia en cuanto a tamaño y peso, disminuyendo ambos, lo cual significará la presencia de menos ovocitos, estructuras foliculares y la presencia de más folículos atrésicos en procesos de degeneración.

A medida que el ovario envejece, la atresia se intensifica. A su vez, los folículos primordiales son cada vez más escasos, hasta que el ciclo se acaba. Al no madurar folículos, no hay estrógenos ni inhibina y al no formarse cuerpos amarillos, no hay progesterona, así el ovario climatérico deja de formar estradiol y progesterona.

Posteriormente, habrá “feedback” estrogénico negativo a la hipófisis con aumento de FSH y LH, dando como resultado el estado hipergonadotrópico propio de la menopausia. A causa de que los tejidos sensibles a las hormonas se ven carentes de estrógenos obtenemos como resultado una amplia gama de síntomas y signos característicos del climaterio, produciendo atrofia de los tejidos. Estos tienen implicaciones importantísimas en estas mujeres afectando su calidad de vida, tanto a nivel orgánico como psicosocial. Hoy en día existen diversas opciones para la administración de terapia de reemplazo hormonal, lo cual lleva a diferentes biodisponibilidades y a lo largo del tiempo, se han realizado estudios comparativos que más adelante se detallarán.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la producción de esta revisión bibliografía se realiza la búsqueda en bases de datos de revistas médicas en bibliotecas electrónicas tales como PubMed, Elsevier, Scielo, Oxford Academic, Cochrane Library, The American College of Obstetricians and Gynecologist. También se revisaron datos de World Health Organization

(WHO) y Centers for Disease and Prevention (CDC). Se analizaron artículos de investigación, estudios doble-ciego, de cohorte y retrospectivos, en inglés y español, en su mayoría publicado del 2005 en adelante.

Implicaciones médicas de la menopausia

La menopausia es el resultado del decremento en la cantidad de estrógenos en el cuerpo producida por los ovarios, es decir, el final del periodo menstrual, posterior a 12 meses de amenorrea. La mujer, al no tener suficientes estrógenos circulantes genera una serie de síntomas, entre ellos (1): síntomas vasomotores, sudores nocturnos, síndrome genitourinario (síntomas por resequeidad vulvo-vaginal, dispareunia, aumento en infecciones del tracto urinario, etc.), osteoporosis, trastornos del estado de ánimo (trastornos depresivos), disfunción sexual (pérdida de libido o disminución de esta), artralgias (2), dolores músculo-esqueléticos, que son exacerbados con la menopausia, sarcopenia, afectación en la funciones cognitivas y lo que mayor produce riesgo a nivel de morbimortalidad en estas mujeres: incremento en riesgo cardiovascular y accidentes cerebrovasculares.

Considerando todo lo anterior, se introduce la terapia de reemplazo hormonal cuyo objetivo es aliviar estos síntomas, mejorar la calidad de vida y prevención de enfermedad aterosclerótica.

Pueden confirmarse unas concentraciones elevadas tanto de FSH (> 20 UI/l) como de LH (> 30 UI/l), varios meses de amenorrea junto con un nivel de FSH de 40 UI/l o más son señales fiables de que la menopausia está cerca o ya ha tenido lugar.

Las concentraciones de estradiol no descienden de manera gradual en los años que preceden a la menopausia, sino que se mantienen en el intervalo normal, aunque ligeramente elevadas, hasta cerca de 1 año antes del cese del crecimiento y desarrollo folicular. En cuanto a los síntomas vasomotores, estos se refieren a las oleadas de calor que experimentan estas pacientes, en otras palabras, presentan enrojecimiento súbito, principalmente a nivel del tórax y cabeza, acompañado de cefalea, taquicardia e incluso náuseas, transpiración e irritabilidad, que puede generar trastornos del sueño y vértigo.

Por otro lado, al referirnos al síndrome genitourinario, se habla de atrofia urogenital, principalmente a nivel vaginal (3), generando cambios epiteliales, como adelgazamiento en esa zona, lo cual lo vuelve propenso a traumatismos e infecciones, por lo que podría aparecer dispareunia, prurito e irritación. Esto, afecta enormemente la actividad sexual en la mujer climatórica, encontrándose porcentajes de afectación de hasta un 57%, resultados que fueron documentados en un grupo de mujeres encuestadas en un estudio realizado (4) en edades entre los 40 y 59 años, si bien es cierto, la función sexual depende de niveles de estrógenos, así como de la interacción de factores biológicos relacionados con aspectos psicosociales, culturales y propios de cada mujer. También se logró demostrar que, a mayor edad la sexualidad femenina decaía importantemente, principalmente después de los 44 años; en otro estudio donde se utilizó el IFSF (Índice de Función Sexual Femenino (5)), instrumento sencillo de utilizar que permite evaluar la sexualidad femenina en diferentes etapas de vida, arrojó que a mayor edad el puntaje del IFSF caía de manera significativa.

Más hacia el útero, podemos encontrar disminución de tono en estructuras de sostén y ligamentos; a nivel urinario podemos observar la disminución del tono vesical con el posible prolapso de mucosa a través del meato.

A nivel óseo, las consecuencias de la menopausia son muy significativas. Debido a que el estado hipo-estrogénico en las mujeres menopáusicas y posmenopáusicas acelera la pérdida de la densidad del hueso. Tomando en cuenta que según *The National Osteoporosis Guideline Group*, la mujer fisiológicamente hablando tiene un nivel de masa ósea inferior a los hombres.

El tratamiento de la osteoporosis va dirigido a evitar posibles fracturas, inicialmente se debe recomendar mejoras en estilos de vida como alimentación balanceada incluyendo alimentos con adecuada cantidad de

calcio y vitamina d, evitando el tabaquismo y la ingesta excesiva de alcohol, además de realizar ejercicio físico con regularidad. En los estudios más recientes se comprobó la eficacia de la terapia de reemplazo hormonal en esta población, por los efectos protectores sobre el hueso, por lo que se recomienda como tratamiento de primera línea para la osteoporosis.

En cuanto a la enfermedad cardiovascular, hay evidencia consistente que indica que los estrógenos tienen un efecto protector contra la enfermedad aterosclerótica, así como la disminución de lesión endotelial y la disminución de los niveles de colesterol LDL y la reducción de la formación de placa.

En el pasado, la *WHI (Women's Health Initiative)*, reportó estudios tempranos sobre grupos poblacionales entre los 50 y 79 años, en donde la TRH, ya fuera solo estrógenos o combinada con progesterona, más bien aumentaba el riesgo cardiovascular, sin embargo, posteriormente la *WHI* publicó (en el 2013) resultados sobre estudios realizados a largo plazo, donde no se evidenció realmente un riesgo coronario como tal, con la TRH. Más bien, se notó que en las mujeres alrededor de la 6ta década de vida, con el uso de TRH, pero solo con estrógenos, tuvieron decremento en los casos de eventos coronarios.

Recientemente, alrededor del 2017, se publicó nuevos resultados sobre el mismo grupo observado en el pasado, donde se documentó que no hubo efectos adversos a nivel cardiovascular por tomar la TRH, ni aumentos en la mortalidad debido a riesgo cardiovascular.

De hecho, en los últimos años, se habla de que existe una ventana de oportunidad para la prevención primaria de enfermedad cardiovascular cuando se utiliza la TRH, antes de los 60 años. Con reducciones hasta del 50% en resultados como falla cardíaca, eventos coronarios, etc.

En otros estudios realizados, se mostró reducción de la tasa de mortalidad por ictus y eventos coronarios durante el primer año de uso de THR.

Un punto muy importante a tomar en cuenta en este grupo poblacional, es el tema de salud mental, la calidad de vida de estas pacientes y aspectos psicosociales que conlleva. De los 47 millones de mujeres que se estima, llegarán a la menopausia alrededor del 2030, el 20-30% tendrán síntomas severos. En estudios realizados para medir la calidad de vida entre mujeres tratadas con TRH y no tratadas Urdaneta y cols (6) se evidenció que las mujeres con uso de TRH percibían una mejor calidad de vida.

En el 2019, se publicó el estudio de Botell (7), donde se nota que a pesar de los problemas en la sexualidad de estas mujeres, con gran impacto para la salud, solo el 4.8 % consultó por eso. Es evidente que, a pesar de la afectación que esto le produce, la mujer consulta muy poco debido a este tema.

Se notó la importancia en el ámbito ético y psicosocial, a nivel cultural y creencias incluso religiosas de cada paciente como parte importante. Así mismo, factores inherentes descritos por el autor, que impactan negativamente en estas mujeres, como lo son el valor de la mujer según juventud y belleza, el perder esos atributos se relaciona con la pérdida del atractivo sexual, el distanciamiento de la pareja, la independencia de sus hijos y el vacío que deja esa etapa, el dejar de lado sus propios intereses por cuidar padres añosos, nietos, hijos, etc.

Las mujeres con pareja estable tenían más oportunidad que aquellas que no, sin embargo, siempre presentaban molestias debido a la poca cantidad de estrógenos, como se mencionó anteriormente, la dispareunia, provocada en muchas ocasiones por menor lubricación de la zona, muchas desarrollan aparte de depresión, cuadros de ansiedad. Se ha evidenciado, de acuerdo con múltiples estudios en el pasado, que predomina la insatisfacción en las mujeres posmenopáusicas, en las perimenopausicas la disminución del deseo sexual y la ansiedad y depresión son las manifestaciones psíquicas más frecuentes (8).

Terapia de reemplazo hormonal

La historia de la terapia de reemplazo hormonal a lo largo del tiempo ha ido evolucionando, a inicios del siglo 20, la FDA aprobó el uso de los primeros estrógenos como tratamiento llamado *Preamirin*® para el tratamiento de los sofocos, sin embargo, en los años 70's se encontró evidencia que estos estaban relacionados con el incremento en el riesgo de cáncer endometrial, lo que le ocasionó una mala reputación a la TRH, no obstante, a lo largo del tiempo se realizaron más estudios que documentaron que, al combinar los estrógenos, en dosis más bajas, con progesterona, se reducía el riesgo de cáncer endometrial. (9) Dicha combinación debía darse a mujeres que conservaran aún su útero. En el 88 la prevención de osteoporosis se agregó a la lista de indicaciones de TRH. Más adelante, se fueron realizando más y más estudios, donde se comprobó que también funcionaba para evitar enfermedades crónicas.

Posteriormente, alrededor de los años 90's la *WHI* reportó riesgo de incremento en cáncer de mama con la combinación de estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona. No obstante, toda esta información ha sido controversial a lo largo de los años.

Lamentablemente, posterior a la información publicada por la *WHI*, abunda el miedo y no solo a nivel de pacientes, sino también de colegas.

Llama la atención el porcentaje grande de mujeres que ni siquiera saben que significa climaterio o menopausia, según estudio realizado (10), hay controversia en cuanto a definiciones, detección de síntomas y formas de autocuidado relacionadas.

A continuación se citarán causas del no inicio de la TRH, según Arena (11):

- Un 21% asumió la menopausia como un proceso natural.
- Un 23% minimizó la presencia de síndrome climatérico.
- Un 24% experimenta miedo por los efectos secundarios de la TRH (siempre aparecerá cáncer, se tendrán siempre sangrados, se aumentará de peso, etc.)
- Un 7% señaló que el médico de cabecera desaconsejó el uso.
- Un 22% indicó otras no especificadas.

Riesgos del uso de TRH

No todo lo que brilla es oro, pues es importante conocer las contraindicaciones para el uso de la terapia de reemplazo hormonal, enumeradas a continuación: (1)

- Sangrado vaginal anormal, sin diagnóstico definido
- Enfermedad hepática
- Cáncer endometrial
- Antecedente de cáncer de mama sensible a estrógenos
- Historia personal de enfermedad tromboembólica (TVP, TEP)

- Riesgo aumentado de presentar enfermedad tromboembólica (deficiencia de proteína C y S o Antitrombina)
- Hipertrigliceridemia >400
- Enfermedad de la vesícula biliar
- Hipoparatiroidismo
- Meningioma benigno
- Demencia

En el pasado se habló mucho y se le dio mucha fama negativa a la TRH, como causante de cáncer de mama en todos los casos o su mayoría (12), nuevos estudios documentaron que esto no es así, tiene sus excepciones, sin embargo, es importante saber que si hay cambios mamográficos descritos posterior al uso de TRH (13), como lo son incremento focal, multifocal o difuso de la densidad, densidades asimétricas multifocales e incremento del tamaño de quistes y fibroadenomas (14). Sin embargo, en los últimos años, muchos autores mencionan que no hay suficiente evidencia que demuestre, de manera concluyente, que la TRH esté contraindicada para las mujeres que han tenido cáncer de mama (15).

Sin embargo, si se confirmó en los estudios realizados en el pasado, que las mujeres que han tenido cáncer de mama previo no deben recibir TRH, ya que si aumenta su incidencia de recidiva.

Existen para estas mujeres terapia NO hormonal; a continuación se citan tratamientos basados en evidencia y mencionados por Ugras y cols (15);

- Cambios en estilo de vida (técnicas de enfriamiento y pérdida de peso; técnicas mente-cuerpo; terapia cognitivo conductual e hipnosis clínica; dieta y suplementos).
- Terapias de prescripción (ISRS e ISRS y NA; Gabapentinoides; etc.).
- Otros (bloqueo del ganglio estrellado).

Indicaciones de la TRH, según (16) Flores y cols:

- Prevención de la pérdida de hueso.
- Tratamiento de estados de hipo-estrogenismo prematuro (todos los síntomas ya mencionados anteriormente).

En cuanto a las vías de administración, depende mucho del caso, por lo que debe ser individualizado según corresponda, por ejemplo, para los síntomas genito-uritarios los estrógenos vaginales tópicos son los más efectivos (que como se ha documentado, sí se absorben cantidades pequeñas).

Hoy en día, así como avanzan los estudios y la evidencia alrededor de la TRH, también vemos opciones nuevas para su uso, como los productos transdérmicos, que han ganado popularidad recientemente (17). Y que según la literatura tienen menos riesgo de producir complicaciones trombóticas. Sin embargo, la mayoría solo contienen estrógenos, aunque hay opciones que también tienen combinaciones con progestágenos, los cuales son importantes en mujeres que conservan su útero para prevenir la hiperplasia endometrial y cáncer endometrial, por lo que no es necesario indicarlos en mujeres que están histerectomizadas, por lo tanto, su dosis debe ser administrada diariamente.

Ejemplos de dosificación (16): estrógenos orales 0.625mg diario (dosis estándar); parches de estradiol: 0.05 ; 0.075 mg en opción transdérmica (dosis estándar), estrógenos + progestágenos: 0.045mg de estradiol/ 0.14 o 0.25 mg de levonorgestrel en opción transdérmica (parche) aplicado 2 veces por semana, progestágenos: medroxiprogesterona 2.5 mg diarios, levonorgestrel de uso intrauterino (DIU) 52mg, dura aproximadamente entre 5 y 7 años, progesterona en gel al 4%, 45mg uso dos veces por semana.

CONCLUSIÓN

La etapa del climaterio es muy importante para la mujer, con gran impacto en su vida, ya que trae consigo una gran cantidad de cambios, no solo a nivel biológico, sino también psicológico, con afectación incluso en su estilo de vida, sexual, social, lo cual podría llegar a deteriorar su calidad de vida. Como se mencionó, el porcentaje de mujeres que pueden llegar a experimentar estos síntomas no es despreciable, así como las hay asintomáticas, lo cual es una consecuencia para la salud pública en este grupo poblacional, por lo que debe llamar la atención nuestra como personal de salud y así atender estas pacientes de manera oportuna e integral, con apoyo de nutrición, psicología, incluso terapia física.

Es vital entender que la idea más importante de esta revisión era el repaso de los síntomas y signos que puede presentar una paciente en su menopausia, perimenopausia y posmenopausia, para que a nivel de medicina general se inicien las intervenciones necesarias y preventivas que ayuden a estas mujeres a atravesar esta etapa de la mejor manera, con el menor impacto en salud, evitando así sus complicaciones y manteniéndolas lo más saludablemente posible, con buena calidad de vida y envejecimiento exitoso. Así, como el repaso de lo que significa la terapia de reemplazo hormonal, sus beneficios y sus posibles efectos adversos, pero quitándonos esa venda de los ojos o ese miedo mal infundado que aún mantenemos muchos en este tema, entendiendo que podemos hacer mucho para ayudar a estas pacientes, desde formas preventivas y terapéuticas como ya se indicó.

Los médicos generales podemos impactar muy positivamente en estas pacientes, somos el contacto de primera línea, donde quizás en alguna consulta no relacionada al tema, la paciente se anime a preguntar algo al respecto de la menopausia o TRH, debemos recordar que en la actualidad sigue siendo tema tabú y existe mucha desinformación, además de mala educación sexual. En estas condiciones las más afectadas son las pacientes en edades de 40 años en adelante, quizás por la forma de crianza tradicional, donde se les enseñó a soportar sus síntomas menopaúsicos y no decir nada; esto, sin embargo, no tiene por qué seguir siendo de esta manera, estamos llamados a reconocer y orientar a las pacientes para que puedan vivir de mejor manera este proceso.

Algunas estrategias para conservar la salud, recomendada (18) por Castro en su publicación del 2005 son las siguientes:

1. Acudir al menos una vez al año a consulta con su médico (de esta manera se pueden reconocer oportunamente riesgo de osteoporosis, enfermedad cardiovascular, cáncer uterino, demencia, entre otras).
2. Abandonar el tabaquismo, si no era parte de su vida, incentivar el continuar sin el vicio.
3. Mantener una alimentación balanceada, baja en grasas saturadas y sal, incluir grasas insaturadas como el omega 3 y consumo abundante de agua.
4. Controlar y mantener adecuado peso e IMC.
5. Concientizar y asegurar el consumo de calcio y/o necesidad de suplementos de vitamina D.
6. Realizar ejercicios de forma constante, al menos 40min por 4 días a la semana.

7. Estar alerta ante citologías constantes, según normativas.
8. Controlar niveles de lípidos.
9. Evitar el consumo de alcohol.
10. Recomendar a la paciente seguir siendo activa, participativa y productiva en su núcleo familiar, laboral y social.
11. Seguir ejerciendo su sexualidad.
12. Recibir educación sobre menopausia, climaterio y terapia de reemplazo hormonal, eliminar mitos, realizar acciones sociales y comunitarias para impulsar esta educación y hacer conciencia para mejorar consultas al respecto
13. Indicar una TRH combinada, realizar una historia clínica completa, examen físico, exámenes de laboratorio y gabinete (19).

Declaración de conflicto de intereses

Se declara que ninguna de las autoras presenta algún conflicto de interés por el artículo.

Declaración de financiamiento

La publicación no presentó ningún medio de financiamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Paciuc J. Hormone Therapy in Menopause. En: Deligdisch-Schor L, Mareş Miceli A, editores. Hormonal Pathology of the Uterus [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [citado 14 de junio de 2023]. p. 89-120. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 1242).
2. Vigneswaran K, Hamoda H. Hormone replacement therapy – Current recommendations. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. mayo de 2022;81:8-21.
3. Támara RV, Ruiz A. Menopausia, una endocrinopatía.
4. Figueroa J R, Jara A D, Fuenzalida P A, Del Prado A M, Flores D, Blumel JE. Prevalencia de disfunción sexual en mujeres climatéricas. Rev Médica Chile [Internet]. marzo de 2009 [citado 14 de junio de 2023];137(3).
5. Blümel M JE, Binfa E L, Cataldo A P, Carrasco V A, Izaguirre L H, Sarrá C S. ÍNDICE DE FUNCIÓN SEXUAL FEMENINA: UN TEST PARA EVALUAR LA SEXUALIDAD DE LA MUJER. Rev Chil Obstet Ginecol [Internet]. 2004 [citado 14 de junio de 2023];69(2).
6. Urdaneta M J, Cepeda De V M, Guerra V M, Baabel Z N, Contreras B A. CALIDAD DE VIDA EN MUJERES MENOPAUSICAS CON Y SIN TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL. Rev Chil Obstet Ginecol [Internet]. 2010 [citado 14 de junio de 2023];75(1).
7. Botell ML. Aspectos éticos y sociales de la sexualidad de la mujer en el climaterio y la posmenopausia.
8. Rev Cubana Obstet Ginecol 2007;33(3).

9. Cagnacci A, Venier M. The Controversial History of Hormone Replacement Therapy. *Medicina (Mex)*. 18 de septiembre de 2019;55(9):602.
10. CONOCIMIENTOS QUE TIENEN LAS MUJERES ACERCA DEL CLIMATERIO Y USO DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL.pdf.
11. Omar Arena F. J. INCORPORACIÓN Y CUMPLIMIENTO DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL DEL CLIMATERIO FEMENINO ANTES Y DESPUÉS DEL ESTUDIO DEL WHI: REVISIÓN DE LA EVIDENCIA. *Rev Chil Obstet Ginecol [Internet]*. 2005 [citado 14 de junio de 2023];70(3).
12. Mariño MAG. Terapia de remplazo hormonal y cáncer mamario.
13. Ruiz F. M, Campodónico G. I, Contreras C P, Herrera R, Arteaga H. E, Soto R. E. WHI: RIESGOS DE CANCER MAMARIO Y PROBLEMAS CARDIOVASCULARES CON TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL (THR) COMBINADA CONTINUA. *Rev Chil Obstet Ginecol [Internet]*. 2002 [citado 14 de junio de 2023];67(4).
14. Secondi DMV, Flores L, Fay P, Almanza S. TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL Y MAMOGRAFIA. REVISION BIBLIOGRAFICA.
15. Ugras SK, Layeequr Rahman R. Hormone replacement therapy after breast cancer: Yes, No or maybe? *Mol Cell Endocrinol*. abril de 2021;525:111180.
16. Flores VA, Pal L, Manson JE. Hormone Therapy in Menopause: Concepts, Controversies, and Approach to Treatment. *Endocr Rev*. 16 de noviembre de 2021;42(6):720-52.
17. Langer RD, Hodis HN, Lobo RA, Allison MA. Hormone replacement therapy - where are we now? *Climacteric*. 2 de enero de 2021;24(1):3-10.
18. Castro ÁM. “¿Qué hacer en la atención primaria de la mujer en menopausia y climaterio?” (“¿Qué hacer en la atención primaria de la mujer en menopausia y climaterio?”) 2005;8(2).
19. Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad 8.ª edición, Marc A. Fritz, M.D. The University of North Carolina at Chapel Hill Leon Speroff, M.D. Oregon Health & Science University.